

Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg i.Br.

Direktor: Professor Dr. Heinrich Wimböfer

Zur Bedeutung der prae- und post-
operativen Zusatztherapie mit
Tris-Äthylenimino-Benzochinon
(Trenimon^R) zur Rezidiv- und
Metastasenprophylaxe am
Beispiel des operierten und
nachbestrahlten Ovarial-Malignoms

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br.

vorgelegt

von

Almut Bleckmann

geboren in

Bremen

(1966)

Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg i.Br.

Direktor: Professor Dr. Heinrich Wimböfer

Zur Bedeutung der prae- und post-
operativen Zusatztherapie mit
Tris-Äthylenimino-Benzochinon
(Trenimon^R) zur Rezidiv- und
Metastasenprophylaxe am
Beispiel des operierten und
nachbestrahlten Ovarial-Malignoms

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br.

vorgelegt

von

Almut Bleckmann

geboren in

Bremen

(1966)



Dekan: Professor Dr. Hans-U. Zollinger

Referent: Professor Dr. H. Wimhöfer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ich danke Herrn Professor Dr. Heinrich Wilmhöfer für die Möglichkeit in der Freiburger Universitäts-Frauenklinik die Journale für diese Arbeit auszuwerten.

Besonders danken möchte ich Herrn Dozent Dr.J. Nobel, der mich immer bei meiner Arbeit unterstützt und durch seine stete Hilfsbereitschaft und sein Interesse zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

MEINEN ELTERN

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	2
Allgemeines über das Ovarial-Malignom	3
Spezielle Gesichtspunkte zur Zytostatikabehandlung	7
Eigene Untersuchungen	
Methodik	17
Ergebnisse	21
Diskussion der Resultate	34
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	47

EINLEITUNG

=====

Die zytostatische Tumorthherapie nimmt heute, trotz der ihr vorläufig anhaftenden Unzulänglichkeit und nachteiligen Nebenwirkungen, eine in immer wachsendem Maße wichtige Position ein, sei es als Palliativmaßnahme bei fortgeschrittenem oder metastatischem Malignom, sei es als sogenannte "Zusatztherapie" zur Radikaloperation im Sinne einer prä- und postoperativen Rezidiv- und Metastasenprophylaxe.

Nach wie vor sind aber die Zytostatika im Bereich der Gynäkologie nicht als Heilmittel anzusprechen; als Heilmethoden gelten vielmehr ausschließlich die Operation, die Bestrahlung oder die Kombination beider Methoden.

Ausgehend von der Beobachtung, daß eine intensive Behandlung inoperabler und inkurabler Ovarialmalignome allein mit alkylierenden Substanzen in vielen Fällen zu erstaunlichen, zeitlich jedoch begrenzten, Remissionen führt, wird seit einigen Jahren in vielen gynäkologischen Kliniken versucht, auch bei noch gut operablen Eierstockkrebsgeschwülsten nicht nur zu operieren und nachzubestrahlen, sondern auch eine prä- und postoperative Zusatztherapie durchzuführen, ohne daß bis jetzt sicher bekannt ist, ob diese Zusatztherapie die Heilungsaussichten für die Patientinnen verbessert. Ebenso ist bisher nicht eindeutig ausgeschlossen worden, ob mit dieser Form der zytostatischen Behandlung Schäden im Sinne einer Resistenzverminderung des Organismus auftreten.

Die Dringlichkeit, mit der diese Fragen beantwortet werden müssen, macht es notwendig, nicht erst die 5-Jahresheilung abzuwarten, sondern sie legt es nahe, schon vorher durch Ermittlung der Überlebensrate die Prognose des mit einer zytostatischen Zusatztherapie operierten und bestrahlten Ovarialmalignoms zu bestimmen.

FRAGESTELLUNG

=====

Die kleine Zahl der zur Behandlung kommenden operablen Eierstockskrebse läßt leider die Voraussetzung zur zuverlässigen, mathematisch-statistischen Auswertung - genügend große homogene Behandlungsserien - als nicht gegeben erscheinen.

Um so wichtiger ist es, anstelle von Beweisen wenigstens Hinweise für das weitere therapeutische Verhalten zu gewinnen.

An der Freiburger Universitäts-Frauenklinik wird seit 1961/1962 das Zytostatikum Tris-Äthylenimino-Benzochinon (Trenimon^R) eingesetzt. Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Überlebensraten von sämtlichen von 1961-1964 mit Trenimon in der oben beschriebenen Weise behandelten Frauen bei histologisch nachgewiesenem Ovarialmalignom festzustellen und einer entsprechenden Anzahl von Patientinnen gegenüberzustellen, die ohne das Zytostatikum, sonst aber in gleicher Weise, behandelt wurden.

Es mußte dazu auf Journale der Jahre 1958-1961 zurückgegriffen werden, ein im streng mathematisch-statistischen Sinne zwar unzulässiger Vergleich; da jedoch seit Ende 1961 nahezu alle operablen Frauen mit Ovarialmalignomen die zytostatische Zusatzbehandlung erhalten haben, ergab sich keine exakte Vergleichsmöglichkeit zwischen gleichen Jahrgängen - etwa im Sinne einer alternierenden Reihe.

Die Einheitlichkeit der Therapie in beiden Zeiträumen ist praktisch jedoch eine sehr weitgehende, da von 1958-1964 unter dem gleichen Direktorat der Klinik konstant nach den Grundsätzen der Karzinombehandlung verfahren wurde.

Die seit 1964 eingeführte Telekobaltnachbestrahlung, die inzwischen die Röntgennachbestrahlung ersetzt hat, schlägt sich in den hier genannten Zahlen noch nicht nieder.

OVARIAL-MALIGNOME ALLGEMEIN:

=====

Rund 30% aller primären Genital-Geschwülste der Frau sind Ovarial-Carcinome (L i n k e, F r e u d e n b e r g e r 1960). Zusätzlich sind die Ovarien häufiger Sitz von Metastasen, ausgehend zu 74% von Magen-Darm-Geschwülsten, zu 11% vom Mamma-Ca und zu 7% vom Corpus-Ca (L a x 1957).

a) Histologisch lassen sich die Tumoren in folgende Gruppen einteilen:

1. Carcinoma solidum
2. Carcinoma adenomatosum
3. Kystocarcinoma papilliferum serosum
4. Carcinosarkom
5. Disgerminom
6. Granulosazelltumor
7. Thekazelltumor

Disgerminom, Sarkome und primär ovarielle Hypernephrome kommen sehr selten vor.

b) Die Symptomatik des Ovarialmalignoms ist uncharakteristisch, spärlich und schwer zu deuten. Sie gibt sich meist erst spät zu erkennen. Häufig klagen die Patientinnen über Völlegefühl, Abgeschlagenheit, Obstipation oder Zunahme des Leibesumfanges bei Gewichtsverlust. Auch der Allgemeinzustand leidet erst spät. So kommen die meisten Frauen erst in fortgeschrittenem Zustand in die Klinik, bzw. zu ihrem behandelndem Arzt.

c) Auch eine spezifische Diagnostik gibt es im Falle der malignen Ovarialerkrankungen nicht. Zwar bieten bimanuelle gynäkologische Palpation, Punktion, Douglasoskopie und Laparoskopie Chancen zur Erkennung, eine Inspektionslaparotomie mit histologischer Sicherung ist jedoch meistens nicht zu umgehen.

Unter diesen Bedingungen, die eine Früherkennung erschweren, ist die Prognose des behandelten Ovarialmalignoms, leider auch des radikaloperierten, schlecht. Die daraus zu ziehende Konsequenz ist die, daß jeder Ovarialtumor - auch ein (zunächst noch) gutartiger - operiert werden sollte: rund 1/3 aller echten Eierstocksgeschwülste sind oder werden maligne.

- d) Fragt man sich, wie groß die Heilungschancen bei operierten und bestrahlten Ovarial-Malignomen vor Einführung der Zytostatika waren, so mag die folgende Tabelle, die im Jahre 1962 veröffentlicht wurde, darüber Auskunft geben (F o - c h e m und K o f l e r 1962).

Autor	Klinik	Zeit	Fallzahl	Absol.Heilung
A d l e r, S c h a d	Basel	1943-54	159	26%
D a v i e s, L a t o u r, P h i l i - p o t t	Montreal	1930-54	270	37%
F o c h e m, K o f l e r	Wien 1. Frkl.	1943-48	123	26%
F o c h e m K o f l e r	Wien 1. Frkl.	1948-55	220	19,5%
H o w a k	Wien 2. Frkl.	1948-52	202	19,1%
H e n d e r - s o n, B e a n	Toronto	1948-52	336	18,1%
K o t t - m e i e r	Stockholm	1938-46	538	36,4%
M a u r e r, T h o m a s	Erlangen	1944-54	177	14%
M o l i t o r	Cottbus	1945-53	170	22,9%
M ü l l e r	Berlin	1940-49	?	20,9%
R a n d a l l	Iowa	1926-50	303	27,8%
R i e s, B r e i t n e r	12 versch. Kliniken	?	2602	25,3%
R u m m e l	Würzburg	1939-52	264	26,9%
T u r n e r, R e M i n e	Mayo-Klinik	1945-49	172	54,3%
D o c k e r t y	(Stad.3 u. 4)			22,6%
V o t r e - s e n s k y	Leningrad	1946-55	?	30,6%

Die Prozentangaben der Heilungsziffern beziehen sich auf die
Berichtszeit. Heilungschancen des operierten und bestrahlten
Ovarialmalignoms (ohne Zytostatica) nach F o c h e m und
K o f l e r 1962.

Im Durchschnitt liegen die absoluten Heilungsaussichten demnach bei etwa 25%, die enttäuschend niedrig ist. Es ist also verständlich, daß man sich mit den Fortschritten der Chemotherapie gerade von den Zytostatika sehr viel erhofft hat. Zunächst wurde bei weit fortgeschrittenen, inoperablen Fällen zu diesen Mitteln gegriffen. Dabei ergaben sich vielfach beachtliche Remissionen und Lebensverlängerungen, deren objektive Beurteilung jedoch häufig sehr schwer ist, eine Frage, auf die weiter unten eingegangen werden soll.

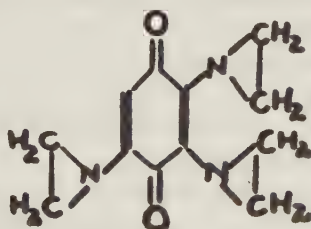
SPEZIELLE GESICHTSPUNKTE ZUR ZYTOSTATIKA-BEHANDLUNG DES

OVARIALMALIGNOMS

Unter einem "Zytostatikum" (Heilmeyer) verstand man ursprünglich ein Mittel, das die Zellteilung verhindert und das dabei weniger die gesunde Zelle, als vielmehr die Tumorzelle trifft.

Heute verstehen wir unter Zytostatika alle Verbindungen, die in irgendeiner Weise das Wachstum von Tumoren oder Leukämien beeinträchtigen ohne Rücksicht darauf, ob ihre Wirkung direkt am Zellteilungsmechanismus ansetzt. Allerdings reagiert der Teilungsapparat am empfindlichsten. Er wird nach Verabfolgung sogenannter alkylierender Substanzen wahrscheinlich auch durch eine Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels gestört (B i e r l i n g 1960).

Das Zytostatikum "Trenimon", welches von D o m a g k eingeführt wurde, ist eine Weiterentwicklung des E 39 und hat folgende Formel:



"Trenimon" gehört, genau so wie "Endoxan", zu den alkylierenden Substanzen. Eingeführt wurde es zuerst unter der Bezeichnung: Bayer E 3231. Dieses Präparat ist selbst noch in größter Verdünnung wirksam und B i e r l i n g zeigte, daß es sogar noch in einer Verdünnung von 1:1 Milliarde in wenigen Stunden eine Zerstörung der Nucleolen und anschließend der gesamten Tumorzelle bewirkte.

Gerade im Bereich der gynäkologischen Malignome ist Trenimon schon viel verwendet worden und erfahrungsgemäß sprechen die Ovarial-Carcinome relativ gut auf diese Behandlung an.

Die Wirkung der Chemotherapie ist eine generalisierte, das heißt eine sich auf den ganzen Organismus erstreckende. Sie bildet so eine wertvolle Ergänzung zum lokalen Effekt einer Operation und Bestrahlung (D r u c k r e y, 1962). Zytostatika sind jedoch - wie bereits betont - bisher keine Heilmittel, sondern nur zusätzliche Hilfsmittel zur Therapie der Tumoren.

Heilmittel sind ausschließlich die Operation, die Bestrahlung oder die Kombination beider, was hier nochmals unterstrichen werden soll. Es gibt inzwischen sehr viele zytostatisch wirk-same Substanzen. Es war auch nicht etwa die Absicht der Freiburger Universitäts-Frauenklinik, das hier eingesetzte Tris-Äthylenimino-Benzochinon (Trenimon) gegenüber dem N-Lost-Phosphamidester (Endoxan) - auch Cyclophosphamid genannt - zu bevorzugen. Beide Mittel sind im Tierversuch erfolgreich.

Da jedoch eine kritische Beurteilung und Bewertung nur an großen Zahlenreihen behandelter Patientinnen möglich ist, wurde im genannten Zeitraum nur eine dieser beiden Verbindungen eingesetzt, das Trenimon.

a) Zur sogenannten prä- und postoperativen Zusatztherapie mit Tris-Äthylenimino-Benzochinon:

Wie unter anderem an der Freiburger Klinik von W i m h ö f e r, W a g n e r und S c h u n c k gezeigt werden konnte (1963), kommt es unter der Operation bei Manipulationen am Tumorbett zu einer Aussaat von Tumorzellen ins strömende Blut. Bei jeder Palpation, Quetschung und Operation werden vermehrt Tumorzellen eingeschwemmt (D o m a g k, 1958 und 1960; M e y t h a l e r, 1960; E r d e n e n, J a e g e r 1963).

Deshalb ist es unbedingt wichtig, den Tumor möglichst schonend zu behandeln. Ferner berichtet S o o s t von 36 Frauen

mit Ovarialtumoren, bei denen 15 tumorverdächtige Zellen im Blut zeigten.

Die hämatogene Verschleppung von Tumorzellen führt nicht unbedingt zur manifesten Metastasierung, sondern diese ist von sehr bestimmten Faktoren abhängig, wie S c h m ä h l und Mitarbeiter und D r u c k r e y nachweisen konnten (S c h m ä h l, 1961; D r u c k r e y, 1952).

Ausschlaggebend ist eine bestimmte Mindestmenge von Tumorzellen die "Organspezifität" - z.B. der Leber, der Lunge etc. - also ein spezifischer "Mutterboden". Dazu kommt noch die Intensität der Abwehrkräfte des Körpers.

Die "Abwehrkräfte" des Körpers setzen sich zusammen aus einer zellulären und einer humoralen Komponente. Es sind dies die phagocytierenden Elemente des strömenden Blutes, das reticuloendotheliale System und schließlich die von der Hypophyse gesteuerten humoralen Valenzen.

Der Sinn der prä- und postoperativen Zusatztherapie der Ovarialmalignome ist es, diese eventuell ausgesäten Tumorzellen abzutöten ohne die körpereigene Resistenz zu schädigen - etwa analog zur Antibiotikaprophylaxe gegen Infektionen.

b) Wirkungsmechanismus der Zytostatika:

Der Einfluß von Zytostatika, insbesondere des Trenimon, auf das Wachstum von Tumorzellkulturen, wurde gründlich überprüft. Allerdings sind die letzten Zusammenhänge zwischen der toxischen Wirkung der zytostatischen Substanzen und der biochemischen Zellreaktion des Tumors noch nicht geklärt.

Es ist aber bekannt, daß die Tumoren einen großen Anteil ihres Energiebedarfs aus der anäroben Glykolyse, d.h. der Milchsäurebildung aus Glucose, decken.

Es wurde nachgewiesen, daß die Äthyleniminobenzochinone eine entscheidende Rolle bei der Hemmung der Glykolyse spielen (P ü t t e r, B i e r l i n g 1963). D o l d, M i e l s c h und H o l z e r fanden, daß bereits bei 1stündiger Inkubation

der DPN-Gehalt der Ascites-Tumorzellen auf einen geringen Bruchteil des Anfangswertes abgesunken war. Es wird angenommen, daß Trenimon die Biosynthese des Diphosphopyridinnucleotid hemmt. Auch H ö l z e l, M a a s s und S c h m a c k berichteten 1962, daß die Hemmung des anäroben Glucoseabbaues auf ein Absinken des DPN-Gehaltes der Zellen zurückzuführen sei.

c) Dosierungsfragen:

Das Prinzip lautet: keine Schädigung der körpereigenen Abwehrkräfte, der sogenannten Resistenz, und dennoch hoch genug dosieren (D o m a g k). Nach D r u c k r e y ist die Überwindung der genuinen Resistenz der Tumorzelle ein rein quantitatives Problem.

An der Freiburger Universitäts-Frauenklinik wurde nach N o b e l mit der Zusatztherapie 2-3 Tage präoperativ begonnen. Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen täglich 0,2 mg Trenimon i.v. Am Operationstag wurde während des Eingriffes meistens die gleiche Dosis i.v. und nach der Peritonealisierung des Wundgebietes 0,2 mg in die freie Bauchhöhle gegeben. Postoperativ erhielten die Patientinnen die gleiche Dosis, also wiederum 0,2 mg, täglich injiziert. Die so begonnene Behandlung wurde so lange als möglich fortgesetzt und zwar als perorale Langzeittherapie mit 1-2 Kapseln, das sind 0,5-1 mg pro Woche. Es sind fortlaufend ambulante Kontrolluntersuchungen der Frauen in einer eigens dafür eingerichteten Sprechstunde der Klinik erfolgt.

Die Wirkung eines Zytostatikums hängt von seiner Konzentration am Wirkungsort ab (O b r e c h t, 1963), deshalb wäre, hinsichtlich der Behandlungserfolge logischerweise die intratumorale Injektion bei nicht total entfernten Malignomen der aussichtsreichste Weg, der aber nur bei leicht erreichbaren Tumoren gangbar ist.

Für Ovarialtumoren scheidet, nach unserer Ansicht, die intratumorale Instillation eines Zytostatikums auch wegen der Ge-

fahr starken Tumorzerfalls mit intraperitonealer Blutung und Peritonitis aus. Die intravenöse Therapie erreicht natürlich nicht die gleichen hohen Wirkungskonzentrationen im Tumorherd. Es zeigt sich aber vor allem im Hinblick auf Nebenwirkungen, daß die Dosierung der Zytostatika bei der Behandlung der malignen Tumoren sehr schwierig ist und individuell gehandhabt werden muß.

Außerdem muß eine solche Therapie immer über lange Zeit durchgeführt werden. Das heißt ungefähr 1-2 Jahre (F r a n z, 1964), da die Krebszelle möglicherweise bei Absetzen oder Unterdosierung des Zytostatikums eine Resistenz gegen das Mittel entwickelt und so das Tumorstadium eventuell provoziert würde.

Zeigt eine Geschwulst trotz maximaler, wiederholter Therapiestöße keine Besserung, dann sollte man in der Fortführung der Therapie zurückhaltend sein, da dann doch durch die Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehrkräfte mehr geschadet als genützt wird (B i e r l i n g, 1964). Häufig bildet sich auch eine Resistenz gegenüber dem Zytostatikum heraus, dessen Gründe noch unklar sind. Sie tritt meistens erst nach 8 Wochen auf. Wahrscheinlich wird die Resistenz durch Wechsel der Mittel verringert (S p e c h t e r, 1961).

Interessant waren auch Sensibilitätstestungen von Gewebekulturen gegen neue Zytostatika von L i m b u r g und K r a h e. Neben Befunden "primärer Resistenz" wurden auch Fälle gesehen, bei denen die bekannte klinische "sekundäre Resistenz" durch Prüfung in vitro belegt werden konnte. Mit diesen Methoden kann für jede Tumorträgerin die individuelle Ermittlung der wirksamsten Substanz in vitro in gewichtsadäquater Konzentration erfolgen. Die Methode wird in Homburg/Saar routinemäßig durchgeführt. Allerdings ist der Aufwand beträchtlich, zumal nur ein gewisser Prozentsatz der Gewebekulturen anwächst.

d) Nebenwirkungen des Trenimon:

Die wesentlichste Körperreaktion auf Trenimon-Injektionen ist die Knochenmarksdepression, die bei fast allen Patientinnen auftritt. N o b e l berichtet 1962 von 60 Tumorkranken, bei denen in 80% der Fälle eine Leukopenie auftrat. Die Verminderung der Leukocytenzahl im strömenden Blut sei eine wesentliche Hilfe zur Ermittlung der richtigen Dosierung, denn die Leukopenie ist im Prinzip Ausdruck einer dosierten Zellschädigung.

Die Zytostatika greifen am stärksten das Gewebe an, welches am proliferationsfähigsten ist. Auch Schädigungen des roten Blutbildes sind möglich (M a u s s, 1963).

Es wird auch von einer Thrombopenie berichtet, zu einer Blutung kommt es aber nach Angaben der Literatur offenbar selten. Übelkeit und Erbrechen wurden in 35% der Fälle nach N o b e l beobachtet.

Leberparenchymschäden sind üblicherweise unter der zytostatischen Therapie nur selten zu erwarten (G e r h a r t z, 1961), wohl aber häufiger bei Summation mehrerer Faktoren: so z.B. bei stärkerer Beteiligung der Leber an der Grundkrankheit, bei intercurrenten Infekten, bei epidemischen Hepatitiden, bei exarcebierter Tbc oder bei Septicopyämie. Unter diesen Bedingungen muß der zytostatischen Behandlung ein zusätzlicher indirekter und direkter schädigender Einfluß auf das Leberepithel zugemessen werden. Relativ häufig wird Haarausfall beobachtet.

Hautnekrosen sind nicht unbedingt das Resultat der toxischen Wirkung des Trenimon und anderer Zytostatika, sondern möglicherweise auch anderen Faktoren zuzuschreiben. Beispielsweise spielen eine gewisse Gefäßfragilität und allergische Dispositionen der Patientinnen eine Rolle. G e o r g a k o p o u l o s berichtet hier über 110 mit Trenimon behandelte Fälle, bei denen in 3,6% Haut- oder Gewebnekrosen auftraten. Er führt dies auf spezielle Dispositionen der betreffenden Patientinnen zurück.

Untersuchungen über Arzneimittlexantheme bei der zytostatischen Therapie wurden von B i l l i c h und W i l l m e s angestellt (1964). Sie sehen zwar ein auftretendes Exanthem als arzneimittelspezifisch an und nicht als allergisch, sprechen auch von einem toxischen Geschehen, messen aber der individuellen Disposition der Patienten als mitauslösendem Faktor doch eine große Bedeutung zu.

Auch der Einfluß der Zytostatika auf die Wundheilung wurde überprüft (G r ü n b e r g, 1963), es ergaben sich aber keine Störungen des Heilvorganges durch eine Anwendung dieser Präparate im Tierversuch. Erst bei einem Vielfachen der therapeutischen Dosis waren einige Gewebsreaktionen gestört.

e) Bisher bekannte klinische Erfahrungen mit Trenimon:

Zu Beginn der Zytostatika-Ära wurde Trenimon meistens nur als Palliativmaßnahme bei Tumoren mit metastasierendem Wachstum eingesetzt (K r a t z s c h, 1960). Es ergaben sich zwar keine Heilungen, ein Rückgang der Geschwülste wurde jedoch beobachtet. Besonders günstig war der Einfluß auch auf die Rückbildung carcinomatös bedingter Flüssigkeitsansammlungen.

Daß selbstverständlich die Zytostatika nicht nur auf dem gynäkologischen Sektor Verwendung finden, geht aus den Berichten der verschiedensten Kliniken hervor:

Erwähnt seien hier nur die Ergebnisse von A d e l b e r g e r (1960) über die Fortschritte in der Lungenchirurgie des Bronchial-Ca. Er schreibt, daß die Überlebenszahl für die ersten beiden Jahre bei den resezierten und chemotherapeutisch behandelten Patienten fast verdoppelt wurde gegenüber der Zahl der ausschließlich operierten Patienten: 2 Jahre postoperativ betrug die Überlebenszahl 25%, um dann nach 5 Jahren auf 15% abzufallen.

Besondere Erfolge zeigen sich auch bekanntlich in der Behandlung von Hämoblastosen mit Hilfe der Chemotherapie (G e r l i c h, 1960; L i n k e, 1960; O b r e c h t, 1960).

L i n k e hat dabei mit Trenimon gute Erfahrungen sammeln können, auf die jedoch hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Über Möglichkeit und Erfahrung mit der Anwendung von Trenimon bei malignen Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich berichtet S p i e s s l im Jahre 1961.

Eine Wiener Arbeit von K a r r e r und Mitarbeitern berichtet auch von einer Potenzierung der Trenimon-Wirkung durch Hypophysektomie. Hier ergaben sich Wachstumshemmungen von subcutanen Yoshida-Sarkomen bei hypophysektomierten Ratten. Die klinische Bedeutung wurde an Hand eines Falles nachgewiesen (Diagnose: Skelettmetastasen nach vorangegangener Mamma-Ablatio) (1963).

1961 berichtet K n a u s in Wien über die Erfolge seiner lokalen Trenimon-Therapie bei der Behandlung von Patientinnen mit einem Carcinoma colli uteri. 5 Fälle wurden beschrieben, die lokal mit E 3231 behandelt wurden. K n a u s berichtet, in einem Anflug von Enthusiasmus, von der völligen "Ausheilung" der Patientinnen und geht nach unserer heutigen Auffassung zu weit, wenn er die zytostatische Behandlung neben die operative und radiologische stellt. F r a n z und H e y n veröffentlichten im Jahre darauf Ergebnisse über ihre Erfahrungen mit Trenimon im gynäkologischen Bereich. Sie geben an, daß von 94 Fällen (gyn. und Mamma-Ca), die mit Trenimon behandelt wurden, nach 5 Jahren noch 48 leben. Davon sind 41 klinisch gesund. Es kommt in diesen Zahlen aber nicht zum Ausdruck, wie lange und wie intensiv mit Zytostatika behandelt wurde.

Sie berichten, wie auch andere Autoren, daß unter Umständen nach einer zytostatischen Vorbehandlung, die aber über Wochen ausgedehnt werden muß, eine sogenannte "Second-look" Operation Erfolgchancen bietet.

A l b e r s schreibt allerdings im gleichen Jahr (1962), daß beim inoperablen Tumor, hier beim Ovarial-Ca, keine histologischen Veränderungen nach einer zytostatischen Behandlung zu sehen seien. Auch er berichtet aber von einer Lebensverlängerung beim inoperablen Tumor nach einer Trenimon-Behandlung.

F r a n z setzt in einer Arbeit 1964 die applizierte Zytostatika-Menge mit der Veränderung der histologischen Befunde in Relation. Das war möglich durch wiederholte "Second-look" Operationen mit Biopsien. Je mehr sich die regressiven Veränderungen der verschiedensten Art zeigten, desto höher war auch die verabfolgte Zytostatika-Menge. Es handelte sich hier um gynäkologische Malignome, deren Reaktion auch noch von ihrem Anschluß an die Blutzirkulation abhängig waren.

Von den Ergebnissen bei der Behandlung maligner Ovarial-Tumoren berichten verschiedene Autoren (M e y t h a l e r, 1960; K r a h e, 1962 und 1964; B o c k und S t o l z e n b e r g e r, 1963).

K r a h e schreibt 1964: Es handelt sich um eine Vergleichsuntersuchung zwischen 14 Ovarial-Carcinomen des Stadiums 4 mit zytostatischer Zusatzbehandlung und weiteren 14 Ovarial-Carcinomen des Stadiums 4 ohne zytostatische Zusatzbehandlung. Bei den zytostatisch behandelten Patientinnen ergab sich eine Verlängerung der Überlebenszeit von 2 auf über 7 Monate.

Beim inoperablen Tumor kommt es darauf an, daß sich mit Hilfe der zytostatischen Therapie ein Gleichgewicht bildet zwischen Zellteilung und Zellzerfall. Dabei müssen für den Patienten unschädliche Dosen gewählt werden. Besonders bewährt sich dabei die intraperitoneale Instillation.

S p e c h t e r in Tübingen propagiert die sogenannte "Second-look" Operation bei inoperablen Ovarial-Tumoren folgendermaßen: Er führt zunächst nur eine Explorations-Laparatomie mit histologischer Sicherung durch, gibt dann eine Tiefenbestrahlungsserie und eine zytostatische Behandlung; ist der Tumor dann operabel, wird die 2. Laparatomie angeschlossen. Ergebnis nach 3 Jahren: Mit Zytostatika erleben von 9 von 36 Patientinnen die 3-Jahresgrenze. Das entspricht 25% (1957-1959). Ohne zytostatische Behandlung sind es 0,7% (1954-1956). Hier wurden die Tumoren nur operiert und bestrahlt. Die Zytostatika werden allerdings auch bis zu 1 Jahr hinterher gegeben.

Der gleiche Autor propagiert auch die intraarterielle Trenimonbehandlung beim fortgeschrittenen inkurablen Collum-Ca, Stadium 3-4. Diese Anwendungsform verbietet sich aber beim Ovarialmalignom wegen der Gefahr der Nierenschädigung (A. renalis).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

=====

a) Methodik:

Durch Aussortieren aller in auswärtigen Krankenhäusern anbehandelten oder operierten Patientinnen konnten insgesamt 66 Krankenblätter in Einzelheiten ausgewertet, und das Schicksal der Kranken bis heute verfolgt werden.

Die Frauen teilten sich auf in drei Gruppen von ausschließlich in der Freiburger Universitäts-Frauenklinik operierten und bestrahlten Patientinnen:

1. Eine Gruppe von 28 Patientinnen, die wegen einer malignen Geschwulst der Ovarien, Stadium I-IV, vom Jahre 1958-1961 in die Freiburger Frauenklinik zur Behandlung kamen. Sie bilden die Gruppe der Patientinnen, die nicht zytostatisch behandelt wurden und stehen im Vergleich zu der
2. Gruppe, die aus 20 Patientinnen besteht, Stadium I-IV. Auch diese Frauen wurden wegen einer malignen Ovarial-Geschwulst in der Freiburger Universitäts-Frauenklinik operiert und nachbestrahlt und zwar in den folgenden Jahren von 1961 - Ende 1964. Hier wurde aber jede Patientin zusätzlich mit dem Zytostatikum Trenimon therapiert.

Jede Frau der 1. Gruppe wurde also operiert und der Tumor, soweit es möglich war, im Gesunden entfernt. Anschließend wurde eine Röntgen- und gegebenenfalls auch Radiumbestrahlung angeschlossen. Bei der 2. Gruppe kamen zu diesen lokalen Maßnahmen noch die bereits beschriebenen zytostatischen.

Schließlich wurde eine 3. Gruppe von Frauen gesondert erfaßt. Ihr Schicksal gehört zwar nicht unmittelbar zum Thema dieser Arbeit, soll aber dennoch hier aufgeführt werden, um überhaupt einmal Wert oder Unwert des Einsatzes von Tris-Äthylenimino-Benzochinon am Beispiel des fortgeschrittenen Ovarialmalignoms zu demonstrieren. Es handelt sich um unausgewählte 18 Patientinnen im Stadium IV einer Eierstocksgeschwulst der Jahre

1958-1964, die seitens des Lokalbefundes als inoperabel erklärt werden mußten, so daß auch eine Palliativoperation ausschied.

Auch in dieser Gruppe wurden die mit Trenimon behandelten Patientinnen den ohne ein Zytostatikum behandelten Frauen gegenübergestellt, ohne Rücksicht auf jede sonst etwa betriebene (rein symptomatische) Therapie. Es ergaben sich zwei Gruppen zu je 9 Patientinnen.

Die histologische Sicherung lag bei allen Frauen durch eine Probeexcision, bzw. durch eine Probepunktion vor. Alle Fälle ohne histologische Sicherung wurden nicht ausgewertet und sind daher nicht aufgeführt.

Die Krankenjournale wurden nach folgenden Gesichtspunkten durchgesehen:

1. Patientinnen, die in auswärtigen Kliniken operiert worden waren, wurden, wie bereits erwähnt, nicht in diese Arbeit einbezogen.
2. Es wurde die Überlebensdauer vom Tage der Operation für jede einzelne Kranke ausgerechnet.
3. Entsprechend ihrem Lebensalter teilten wir die Frauen in drei Gruppen ein:
 - a) bis 54 Jahre
 - b) 54-64 Jahre
 - c) über 64 Jahre(und zwar ausgehend vom Alter am Tage der Operation). Siehe Abb. 1. Auch die "Verschleppungszeit" - ein allerdings mit Recht als sehr vage angesehener Begriff - wurde in Beziehung zur Überlebenszeit gesetzt und ausgewertet.

Besonderen Wert legten wir auf möglichst genaue Stadieneinteilung! Wie üblich definierten wir also:

- Stadium I: der Tumor ist glatt, lokalisiert und mobil, auf das Ovar beschränkt
- Stadium II: der Tumor greift auf eine Tube und/oder den Uterus über

Stadium III: der Tumor greift bereits auf das kleine Becken und die Beckenserosa über

Stadium IV: Übergreifen des Tumors auf Rektum, Vagina, Blase, großes Netz und/oder vordere Bauchwand, bzw. es bestehen Fernmetastasen

Der Allgemeinzustand wurde insoweit registriert, wie er aus den Krankenjournalen ersichtlich war. Es wurde der Zustand je nach Größe, Gewicht und entsprechende Bemerkung im Krankenblatt in gut, ausreichend (reduziert) und schlecht eingeteilt.

Auch eventuelle cardiale Beschwerden wurden aufgezeichnet.

Der postoperative Verlauf war, bis auf wenige aufgeführte Ausnahmen, glatt und komplikationsfrei.

Carcinomatös bedingte Flüssigkeitsergüsse vor der Therapie waren insofern gesondert aufzuführen und von Bedeutung, als eine Reduktion der Ergußbildung durch die zytostatische Therapie zu erhoffen war. Jeder Ascites wurde registriert und der Verlauf unter der Trenimon-Behandlung gesondert festgehalten.

Etwa auftretende Leukocyten-Werte unter 3000/cmm wurden vermerkt, aber auch ein Leukocytensturz über 50%.

In jedem Fall verlangten wir, daß die Gesamtdosis von Trenimon immer mindestens über 3 mg lag, andernfalls wurden die Krankenblätter nicht zur Auswertung herangezogen.

Schließlich war auch die Lokalisation des Tumors von Interesse, also die Frage, ob er links, rechts oder beidseitig gelegen war. Auch nach ihrer Histologie wurden die Tumoren aufgeteilt. Alle diese Punkte wurden z.T. in Beziehung zur Überlebenszeit gesetzt und durch Kurven graphisch dargestellt.

Die folgenden Seiten zeigen das Resultat.

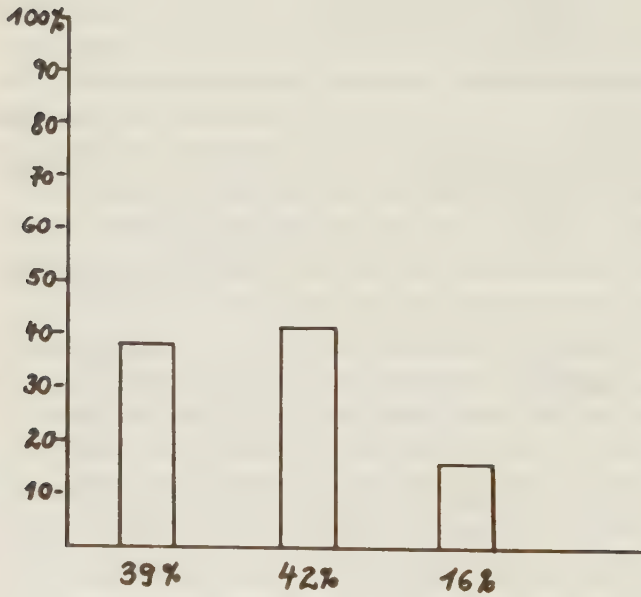


Abb. Nr.1

Darstellung der Altersverteilung, bezogen auf die 66 in der
Freiburger Universitätsfrauenklinik behandelten Patientinnen.

- | | | | | |
|------------|-----------------|---|-----|---------------|
| 1. Gruppe: | 26 Patientinnen | = | 39% | bis 54 Jahre |
| 2. Gruppe: | 28 Patientinnen | = | 42% | 54-64 Jahre |
| 3. Gruppe: | 12 Patientinnen | = | 16% | über 64 Jahre |

b) Ergebnisse:

Erfaßt werden konnten - wie bereits mitgeteilt - insgesamt 66 Ovarial-Malignome. In 48 Fällen handelt es sich um operable Frauen, die alle mit einer Röntgenserie postoperativ nachbestrahlt wurden. 18 Frauen konnten nicht mehr operiert werden.

Die prognostisch günstigere, noch operable Gruppe demonstriert die Abbildung 2. Sie zeigt eine leicht höhere Überlebensrate der mit Trenimon - als Zusatztherapie - behandelten Patientinnen, gegenüber den nur operierten und bestrahlten Patientinnen. Diese vorläufigen Ergebnisse beziehen sich auf einen bisherigen Zeitraum von 3 1/2 Jahren.

Zu Abbildung 2:

	<u>Tabelle 1</u>	<u>Tabelle 2</u>
	<u>mit</u> Trenimon	<u>ohne</u> Trenimon
Zahl der 6 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	20	28
davon leben nach 6 Mon.:	19 = 95%	22 = 79%
Zahl der 12 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	16	28
davon leben nach 12 Mon.:	14 = 87%	18 = 64%
Zahl der 18 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	13	28
davon leben nach 18 Mon.:	7 = 54%	16 = 57%
Zahl der 24 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	13	28
davon leben nach 24 Mon.:	6 = 46%	15 = 54%
Zahl der 30 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	12	28
davon leben nach 30 Mon.:	5 = 42%	15 = 54%
Zahl der 36 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	11	28
davon leben nach 36 Mon.:	4 = 36%	15 = 54%

Alle Patientinnen wurden operiert und nachbestrahlt.

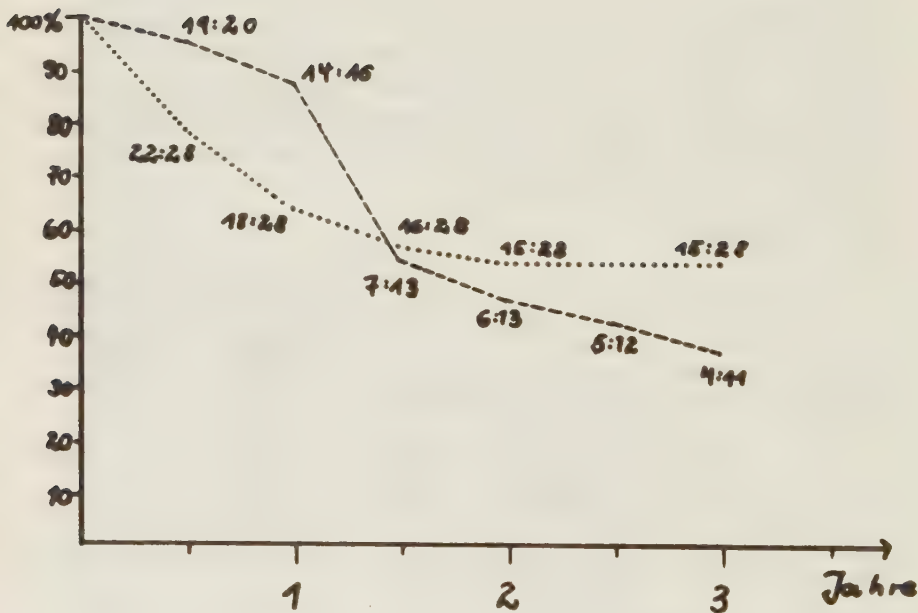


Abb. Nr.2

Überlebensrate, dargestellt an 48 Patientinnen, mit Ovarial-Malignomen. Alle wurden operiert und nachbestrahlt. Davon 20 Fälle mit und 28 Fälle ohne Trenimon-Zusatztherapie. Siehe auch Tabelle 1 und 2, Seite 21.

mit Trenimon

ohne Trenimon

Besonders auffällig ist der Unterschied in der Gruppe der nicht operierten, inkurablen Kranken, die mit fortgeschrittenem Stadium in die Klinik kamen, siehe Abbildung 3.

Diese inkurablen 18 Patientinnen gehören alle zum klinischen Stadium IV. Bei den 9 mit Trenimon behandelten Frauen ergab sich eine Überlebensrate, z.B. nach 18 Monaten von rund 60%, bei den Frauen ohne Trenimon eine von rund 10%. Nach 2 1/2 Jahren überlebte niemand mehr. In dieser Gruppe sind also ausschließlich Fälle enthalten, bei denen eine operative Entfernung der Tumormassen nicht mehr möglich war und deshalb unterlassen wurde. Wegen der kleinen Zahl hat die prozentuale Auswertung nur qualitative Bedeutung. Bei allen Patientinnen ist die Diagnose histologisch gesichert worden. Eine palliative Strahlentherapie ist in jedem Fall durchgeführt worden, mußte aber vielfach unterbrochen werden.

Zu Abbildung 3:

	<u>Tabelle 1</u>	<u>Tabelle 2</u>
	<u>mit</u> Trenimon	<u>ohne</u> Trenimon
Zahl der 6 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	9	9
davon leben nach 6 Mon.:	7 = 78%	7 = 78%
Zahl der 12 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	9	9
davon leben nach 12 Mon.:	6 = 67%	2 = 22%
Zahl der 18 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	7	9
davon leben nach 18 Mon.:	4 = 57%	1 = 11%
Zahl der 24 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	6	9
davon leben nach 24 Mon.:	1 = 17%	0 = 0%
Zahl der 30 Mon. lang beobachteten Patientinnen:	5	9
davon leben nach 30 Mon.:	0 = 0%	0 = 0%

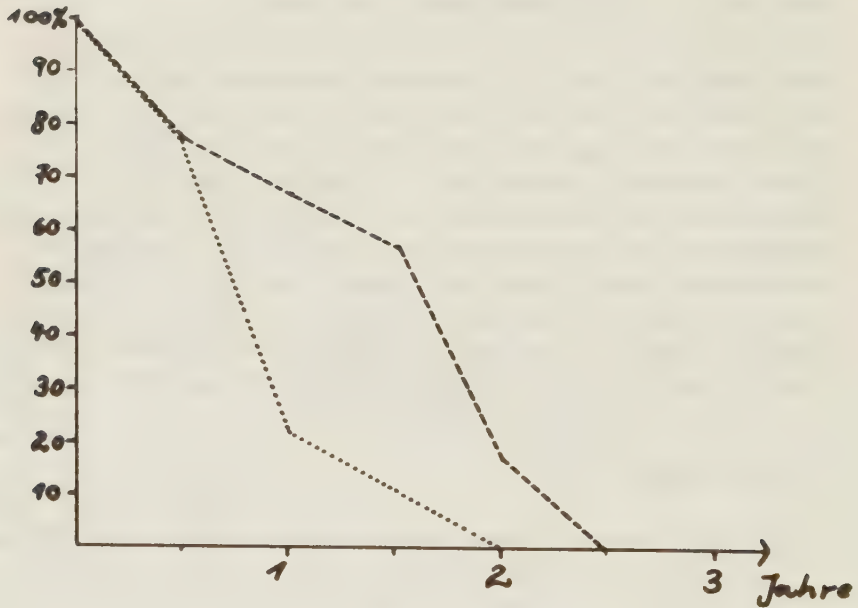


Abb. Nr.3

Überlebensrate, dargestellt an 18 inoperablen Frauen mit fortgeschrittenem Ovarial-Malignom. 9 Fälle mit und 9 Fälle ohne Trenimon-Zusatztherapie.

Siehe auch Tabelle 1 und 2, Seite 23.

mit Trenimon

ohne Trenimon

Der Prozentsatz derjenigen Patientinnen, die erst relativ spät zur klinischen Behandlung kamen, ist ziemlich hoch. Aus dieser Tatsache kann man erneut schließen, daß das Ovarial-Malignom subjektiv erst spät Symptome macht.

Hier ist sicher nicht nur die Nachlässigkeit und Sorglosigkeit der Frauen das Entscheidende, sondern es ist so, daß die Beschwerden subjektiv erst spät in Erscheinung treten.

Die Dauer der Verschleppungszeit zeigt die Abbildung 4: Nur bei 15 Frauen betrug sie mehr als 6 Monate. Demgegenüber kamen 37 Patientinnen innerhalb der ersten 3 Monate und 14 innerhalb von 3-6 Monaten. Die beiden letzten Zahlen ergeben eine Prozentzahl von rund 75%. Hier bleibt also der Frühdiagnostik ein weites Feld.

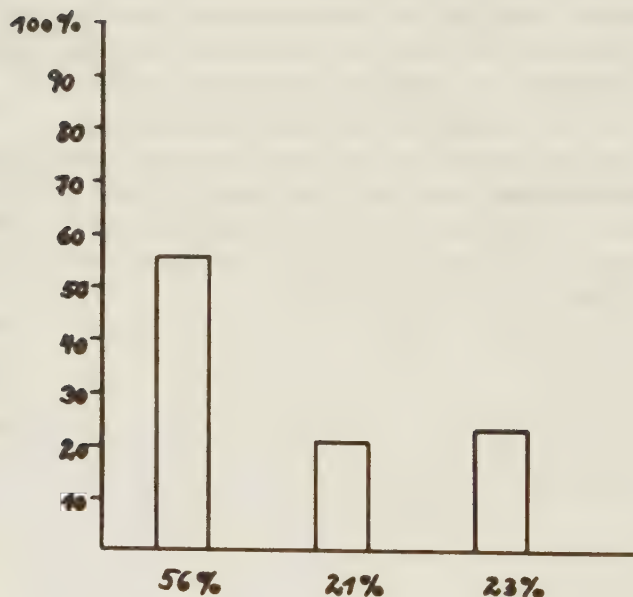


Abb. Nr.4

Darstellung der Verschleppungszeit, von den ersten Symptomen bis Therapiebeginn. Erfasst wurden alle 66 Patientinnen.

- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| 1. Gruppe: 37 Frauen = 56% | Verschleppungszeit bis 3 Monate |
| 2. Gruppe: 14 Frauen = 21% | " " 3-6 Monate |
| 3. Gruppe: 15 Frauen = 23% | " " über 6 Monate |

Ein zusätzlicher Beweis für den schleichenden Beginn und das zunächst symptomfreie Intervall des malignen Ovarial-Tumors ist der relativ gute Allgemeinzustand bei Behandlungsbeginn der Kranken. Bei fast allen der hier erfaßten Patientinnen ist der Zustand noch ausreichend, wenn sie zur klinischen Behandlung kommen. Bei 65 von den insgesamt 66 Patientinnen ist der Allgemeinzustand zu dieser Zeit noch ein guter oder er ist nur leicht reduziert, siehe Abbildung 5.

Der Prozentsatz der inoperablen Fälle ist hoch: mit 18 von 66 Fällen betrug er bei uns fast 27%.

Ob das Zytostatikum einen nachweisbaren, positiven Einfluß auf das Nachlassen von Ascitesneubildung hat, wurde ebenfalls überprüft.

Bei 10 von den insgesamt 29 mit Trenimon behandelten Patientinnen fand sich vor der Behandlung ein carcinomatös bedingter Flüssigkeitserguß in dem Pleura- oder Peritonealraum. Bei 7 von diesen 10 Fällen wurde zunächst kein Ascites mehr nach der Trenimon-Behandlung nachgewiesen.

Zur Lokalisation: bei 50% der Patientinnen ist der Tumor doppelseitig lokalisiert. Bei 23% war er rechts und in 27% links lokalisiert, siehe Abbildung 6.

Histologisch ergaben sich folgende Zahlen (bezogen auf 66 Patientinnen):

a) Carcinoma solidum	9
b) Carcinoma adenomatosum	35
c) Kystocarcinom	13
d) Disgerminom	1
e) Granulosazelltumor	4
f) Thekazelltumor	1
g) Teratom	1
h) primär ovariellcs Hypernephrom	1
i) kleinzelliges, undifferenziertes Carcinom	1

Siehe Abbildung 7.

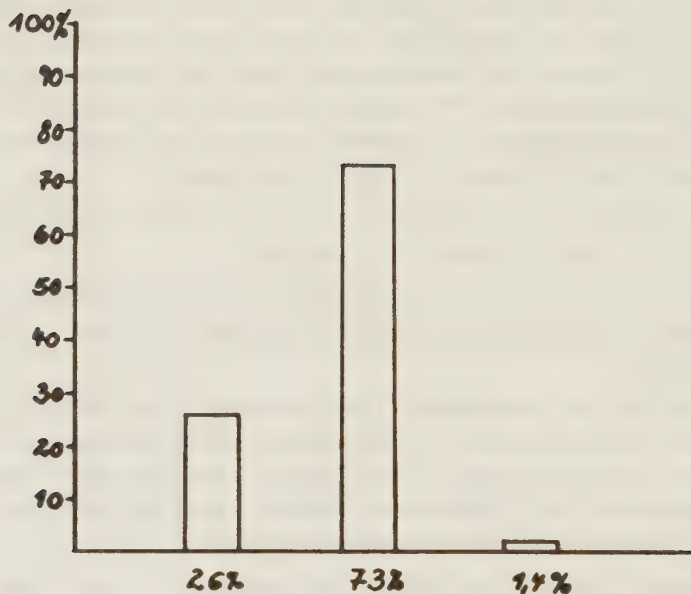


Abb. Nr.5

Darstellung des Allgemeinzustandes aller 66 hier behandelten Patientinnen. Der Ausdruck "ausreichend" ist gleichbedeutend mit einer leichteren Reduzierung des Allgemeinzustandes.

- | | | | |
|------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 1. Gruppe: | 17 Frauen = 26% | Allgemeinzustand: | gut |
| 2. Gruppe: | 48 Frauen = 73% | " | " : ausreichend |
| 3. Gruppe: | 1 Frau = 1,4% | " | " : schlecht |

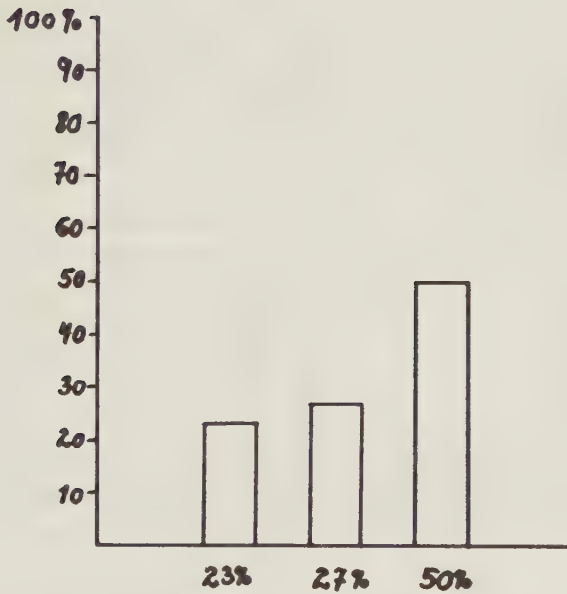


Abb. Nr.6

Verteilungsprozentsatz der Tumorlokalisation (66 Patientinnen)

1. Gruppe: 15 Frauen = 23%, rechts
2. Gruppe: 18 Frauen = 27%, links
3. Gruppe: 33 Frauen = 50%, beidseitig

68 Patientinnen

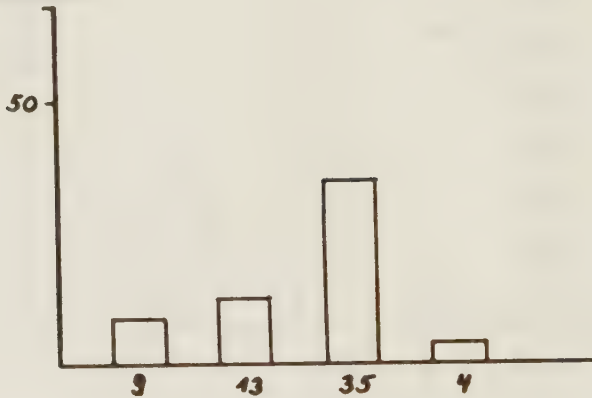


Abb. Nr.7

Darstellung der histologischen Einteilung der Ovarial-Malignome,
der in der Freiburger Universitäts-Frauenklinik behandelten
66 Patientinnen

1. Carcinoma solidum:	9
2. Carcinoma adenomatosum:	35
3. Kystocarcinom:	13
4. Disgerminom:	1
5. Granulosazelltumor:	4
6. Thekazelltumor:	1
7. Teratom:	1
8. primär ovariellcs Hypernephrom:	1
9. kleinzelliges, undiff. Carcinom:	1

Wenden wir uns nun der Frage der aufgetretenen Nebenwirkungen zu: Extreme Nebenreaktionen auf das Präparat Tris-Äthylenimino-Benzochinon zeigten sich in keinem Fall bei uns. Weder kam es zu einer Blutung infolge einer Thrombopenie, noch traten bei irgendeiner Patientin stärkere Hautreaktionen auf, wie sie von G e o r g a k o p o u l o s oder von B i l l i c h und W i l l m e s beobachtet worden sind. Zwar sanken die Leukozyten-Werte bei rund der Hälfte der Patientinnen unter 3000/cmm, der Leukocytensturz betrug in fast 2/3 der Fälle mehr als 50%, dies war aber nur vorübergehend der Fall. Siehe Abbildung 8.

Folgende Zahlen ergaben sich bei der Auswertung der Stadieneinteilung (bezogen auf alle 66 Patientinnen): Abbildung 9.

Stadium I	bei 9 Patientinnen
Stadium II	bei 4 Patientinnen
Stadium III	bei 17 Patientinnen
Stadium IV	bei 36 Patientinnen

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Ergebnisse bei der Behandlung der malignen Ovarial-Geschwülste durch die zytostatische Therapie mit Tris-Äthylenimino-Benzochinon (Trenimon) wahrscheinlich verbessert worden sind.

Insbesondere in fortgeschrittenem Stadium oder bei größerer Ausdehnung des Tumors ist zu erwarten, daß sich die Überlebensraten durch Trenimon, als Zusatztherapie zur Operation und Bestrahlung gegeben, erhöhen werden. Einigermaßen deutlich wird das, trotz der kleinen Zahl, in der Gruppe der inoperablen Patientinnen.

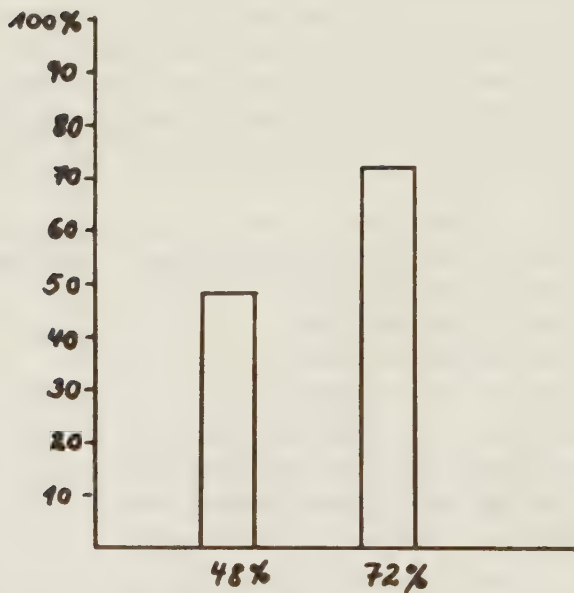


Abb. Nr.8

Darstellung der Trenimon-Reaktion hinsichtlich der Leukocyten-Depression, bezogen auf alle 29 operierten und mit Trenimon behandelten Fälle.

14 Frauen = 48% zeigten eine leukopenische Reaktion mit Werten unter 3000/cmm

21 Frauen = 72% zeigten einen Leukocytensturz über 50%

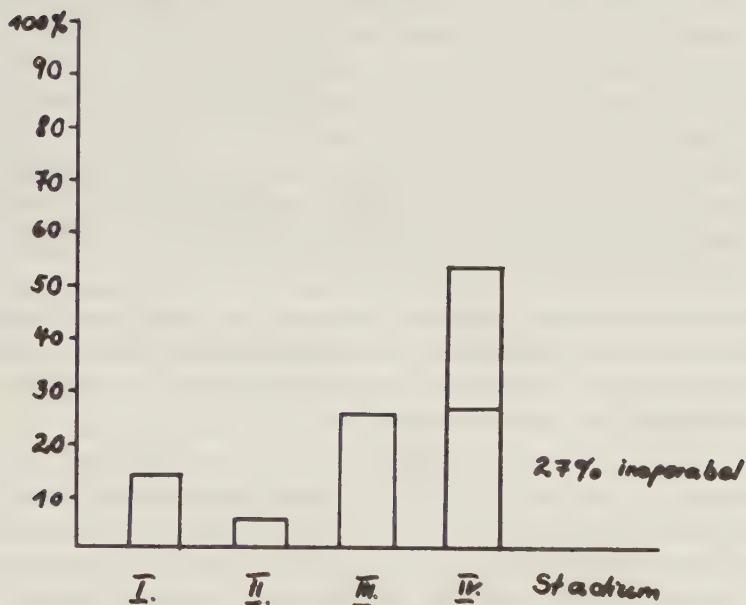


Abb. Nr.9

Darstellung der Stadienverteilung von insgesamt 66 Ovarial-Malignomen. Unter die 54% des Stadiums IV fallen in erster Linie alle inoperablen Fälle, diese 18 Patientinnen machen eine Zahl von 27% aus, bei den übrigen des Stadiums IV wurde palliativ operiert.

Stadium I	=	9 Frauen	=	14%
Stadium II	=	4 Frauen	=	6%
Stadium III	=	17 Frauen	=	26%
Stadium IV	=	36 Frauen	=	54%

DISKUSSION DER RESULTATE

=====

Unsere Patientinnen mit malignem Ovarial-Tumor standen meist im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die Verschleppungszeit lag im Durchschnitt bei gut drei Monaten, so daß man eigentlich noch recht begrenzte Tumoren finden müßte. Es zeigte sich aber an Hand der Stadienverteilung, daß die meisten Ovarial-Malignome schon recht fortgeschritten waren. Dies spricht wieder für den schleichenden Beginn und die zuerst geringe Symptomatik des Tumors. In ungefähr der Hälfte der Fälle war der Tumor beidseitig lokalisiert, was für die Prognose vielleicht noch gravierender sein mag.

Die histologischen Ergebnisse zeigen, daß unter den Ovarial-Malignomen eine karzinomatöse Entartung eines Kystoms doch recht häufig zu finden ist, soweit es an der kleinen Zahl der Patientinnen zu demonstrieren ist.

Eine Reaktion auf die Therapie mit Trenimon, in Bezug auf das Blutbild gab es in fast $\frac{3}{4}$ der Fälle, ein Zeichen dafür, daß hoch genug dosiert wurde. Jedoch kam es nie zu ernsteren, irreversiblen Komplikationen. Eine - falls nötig - eingelegte Pause in der Therapie besserte den Zustand in allen Fällen.

Ohne nochmals auf die im einzelnen mitgeteilten Ergebnisse eingehen zu wollen, muß festgehalten werden, daß eine Zusatztherapie des Ovarial-Malignoms mit Trenimon immer gerechtfertigt ist. Dies gilt einmal für die operierten Fälle, es gilt aber ganz besonders für die inoperablen Fälle. Bei den weit fortgeschrittenen Stadien vermag eine Zytostatikabehandlung die Überlebenschancen der Frauen - demonstriert an Hand der Absterbekurven - erheblich zu verbessern. Dies zeigen die Freiburger Erfahrungen an einem so exakt wie möglich ausgewähltem, überwachtem und nachkontrolliertem Krankengut. Eine statistische Sicherung dieser Ergebnisse ist wegen Mangel am vergleichbaren, homogenen Kollektiv im Sinne einer alternierenden Reihe nicht möglich.

Die Überlebensrate des noch radikal zu operierenden, im Gesunden zu entfernenden Ovarialkarzinoms mit Nachbestrahlung und mit Trenimonbehandlung liegt zur Zeit in Freiburg in rund 85% der Fälle bei 1 Jahr. Vor der Verwendung des Trenimons lag sie in nur 64% der Fälle bei 1 Jahr. Nach 1 1/2 Jahren haben sich die Werte angeglichen. Die Überlebensraten nach 3 1/2 Jahren sind statistisch kaum zu verwenden, wenn man die relativ kleine Zahl der Fälle berücksichtigt. Vergleichbare Ergebnisse anderer Frauenkliniken liegen bisher nicht vor. Bei den inkurablen und inoperablen Fällen ergeben sich ganz besonders deutlich verbesserte Überlebenszeiten bei den mit Trenimon behandelten Fällen innerhalb von 2 1/2 Jahren nach Therapiebeginn. Danach überlebte keine dieser Frauen mehr.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

Es wird versucht, über vorläufige Behandlungsergebnisse mit dem Zytostatikum Trenimon bei 29 Patientinnen mit maligner Ovarial-Geschwulst zu berichten. Von diesen Frauen waren 9 inoperabel und wurden einer Sondergruppe zugeordnet. Bei den restlichen 20 handelt es sich um eine Zusatztherapie zur Operation und Bestrahlung.

Als Vergleichsgruppe wurden 37 Patientinnen gegenübergestellt, die ohne ein Zytostatikum - sonst aber gleichwertig - behandelt worden sind. Hier handelt es sich bei 28 Frauen um operierte und nachbestrahlte Fälle und um 9 inoperable, die wieder einer Sondergruppe zugeordnet wurden.

Es wurden die verschiedensten Faktoren, wie Alter, Status und Verschleppungszeit erfaßt, ferner Gesichtspunkte wie die Ausdehnung des Tumors, das klinische Stadium, die Lokalisation, der histologische Typ und endlich die Nebenwirkungen, die durch chemotherapeutische Behandlung ausgelöst wurden. Alle diese Faktoren wurden berücksichtigt, um einen Überblick über die zu erwartenden Behandlungsergebnisse abgeben zu können.

Das vorläufige Resultat lautet, daß die Überlebenschancen der günstigen Stadien bei der Behandlung des malignen Ovarial-Tumors mit der Zusatztherapie von Trenimon sicherlich leicht, wenn nicht erheblich verbessert worden sind. Anders bei den Patientinnen mit inoperablem Tumor: hier erhöhen sich mit der zytostatischen Therapie die Überlebenschancen außerordentlich eindrucksvoll. Die Absterbekurve sinkt bei weitem nicht in dem Maße ab, wie es bei den Patientinnen ohne Zusatztherapie von Trenimon beobachtet wird. Nach 2 1/2 Jahren überlebte allerdings in der Gruppe der inoperablen Frauen auch bei den mit Trenimon behandelten Fällen niemand mehr.

Tabelle der mit "Trenimon" behandelten Frauen (operiert und bestrahlt):

Name	Beobachtungszeit von Therapiebeginn an	gestorben nach	Stadium
1) A., I.	15 1/2 Monate	12 Monate	4
2) B., K.	19 "	12 1/2 Monate	3
3) L., M.	7 "	4 1/2 "	1
4) R., H.	31 "	19 1/2 "	4
5) Sch., A.	48 "	15 "	4
6) S., M.	29 "	13 1/2 "	4
7) B., H.	8 "	lebt noch	4
8) F., R.	40 "	" "	3
9) G., I.	13 "	" "	4
10) G., E.	32 "	" "	3
11) H., L.	36 "	" "	2
12) K., K.	40 "	" "	3
13) M., I.	15 1/2 "	" "	4
14) P., J.	6 "	" "	3
15) R., F.	40 "	" "	1
16) S., M.	7 1/2 "	" "	2
17) S., M.	11 "	" "	1
18) W., H.	13 "	" "	2
19) W., L.	24 1/2 "	" "	1
20) Z., F.	23 "	" "	4

Tabelle der ohne Zytostatika behandelten Patientinnen (operiert und bestrahlt):

Name	Beobachtungszeit von Therapiebeginn an	gestorben nach	Stadium
1) G., J.	über 60 Monate	6 Monate	4
2) H., A.	" " "	6 "	4
3) H., P.	55 Monate	6 "	3
4) H., J.	61 "	18 "	4
5) H., P.	50 "	9 "	1
6) J., A.	über 60 Monate	12 "	3
7) K., M.	60 Monate	3 "	4
8) H., M.	über 60 Monate	6 1/2 Monate	4
9) H., M.	" " "	47 Monate	3
10) M., M.	54 Monate	4 "	4
11) M., M.	über 60 Monate	6 "	4
12) N., F.	48 Monate	11 "	4
13) R., A.	über 60 Monate	53 "	4
14) St., A.	" " "	12 1/2 Monate	4
15) Sch., E.	" " "	23 Monate	4
16) B., K.	48 Monate	lebt noch	2
17) B., M.	50 "	" "	1
18) B., E.	über 60 Monate	" "	1
19) B., K.	" " "	" "	3
20) O., F.	" " "	" "	3
21) R., M.	" " "	" "	2
22) St., I.	" " "	" "	3
23) Sch., E.	58 Monate	" "	1
24) Sch., K.	50 Monate	" "	1
25) W., A.	über 60 Monate	" "	1
26) W., L.	" " "	" "	4
27) Z., A.	49 Monate	" "	3

Tabelle der inoperablen, mit "Trenimon" behandelten Patientinnen:

Name	Beobachtungszeit von Therapiebeginn an	gestorben nach	Stadium
1) M., M.	45 Monate	21 Monaten	4
2) O., F.	19 "	5 "	4
3) Sch., H.	28 "	4 "	4
4) T., F.	40 "	20 "	4
5) W., E.	45 "	7 "	4
6) B., H.	16 "	lebt noch	4
7) D., E.	24 "	" "	4
8) L., H.	20 "	" "	4
9) P., H.	13 "	" "	4

Tabelle der inoperablen, ohne Zytostatikum behandelten Patientinnen:

Name	Beobachtungszeit von Therapiebeginn an	gestorben nach	Stadium
1) B., L.	50 Monate	8 Monaten	4
2) B., M.	77 "	9 "	4
3) G., I.	78 "	3 "	4
4) H., M.	78 "	24 "	4
5) K., Sch.	78 "	7 "	4
6) K., H.	77 "	4 1/2 Monaten	4
7) M., R.	51 "	6 1/2 "	4
8) M., M.	62 "	13 Monate	4
9) O., M.	61 "	9 "	4

Auszüge aus den Krankenblättern der Patientinnen, die zusätzlich zur Operation und Strahlenbehandlung noch "Trenimon" erhielten

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
bis 54 Jahre	10
55 - 64 Jahre	8
über 64 Jahre	2
<u>Verschleppungszeit</u>	
weniger als 3 Monate	8
3 - 6 Monate	8
über 6 Monate	4
<u>Klinisches Stadium</u>	
Stadium I	3
Stadium II	3
Stadium III	8
Stadium IV	6
<u>Allgemeinzustand</u>	
gut	5
ausreichend	15
schlecht	--
cardial gut	17
cardial schlecht	3
postoperativer Verlauf gut	19
postoperativer Verlauf schlecht	1
<u>Ascites vor der Therapie</u>	7
<u>kein Ascites vor der Therapie</u>	13
<u>Lokalisation des Primärtumors</u>	
rechts	2
links	6
beidseitig	12

<u>Histologischer Typ</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
Adeno-Ca	13
solides Ca	1
Granulosazelltumor	-
carcinomat. entartetes Kystom	5
Disgerminom	1
<u>Trenimon-Reaktion</u>	
intraperitoneal gegeben	8
nicht intraperitoneal gegeben	12
Leukocyten unter 3000/cmm	11
Leukocyten nicht unter 3000/cmm	9
Leukocytensturz über 50%	15
Leukocytensturz unter 50%	5
<u>Gesamtdosis von Trenimon</u>	
über 3 mg	20
Ascites beeinflußt, wenn vorhanden	7

Auszüge aus den Krankenblättern der Patientinnen, die inoperabel waren und zusätzlich zur Strahlenbehandlung noch "Trenimon" erhielten

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
bis 54 Jahre	1
55 - 64 Jahre	3
über 64 Jahre	5
<u>Verschleppungszeit</u>	
weniger als 3 Monate	4
3 - 6 Monate	2
über 6 Monate	3
<u>Klinisches Stadium</u>	
Stadium I	
Stadium II	
Stadium III	
Stadium IV	9
<u>Allgemeinzustand</u>	
gut	2
ausreichend	7
schlecht	
cardial gut	7
cardial schlecht	2
<u>Ascites vor der Therapie</u>	3
<u>kein Ascites vor der Therapie</u>	6
<u>Lokalisation des Primärtumors</u>	
rechts	2
links	1
beidseitig	6

<u>Histologischer Typ</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
Adeno-Ca	5
solides Ca	2
Granulosazelltumor	-
Teratom	1
carcinomat. entartetes Kystom	1
<u>Trenimon-Reaktion</u>	
intraperitoneal gegeben	3
nicht intraperitoneal gegeben	6
Leukocyten unter 3000/cmm	3
Leukocyten nicht unter 3000/cmm	6
Leukocytensturz über 50%	6
Leukocytensturz nicht über 50%	3
<u>Gesamtdosis von Trenimon</u>	
über 3 mg	9
Ascites beeinflußt, wenn vorhanden	3

Auszüge aus den Krankenblättern der 28 Patientinnen, die operiert und bestrahlt wurden, aber keine zytostatische Zusatzbehandlung erhielten (1958-1961)

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
bis 54 Jahre	13
55 - 64 Jahre	10
über 64 Jahre	5
<u>Verschleppungszeit</u>	
weniger als 3 Monate	19
3 - 6 Monate	3
über 6 Monate	6
<u>Klinisches Stadium</u>	
Stadium I	6
Stadium II	1
Stadium III	9
Stadium IV	12
<u>Allgemeinzustand</u>	
gut	9
ausreichend	18
schlecht	1
cardial gut	27
cardial schlecht	1
<u>Ascites vor der Therapie</u>	8
<u>kein Ascites vor der Therapie</u>	20
<u>Lokalisation des Primärtumors</u>	
rechts	11
links	9
beidseitig	8

<u>Histologischer Typ</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
Adeno-Ca	13
solides Ca	2
Granulosazelltumor	4
carcinomat. entartetes Kystom	6
undiff. kleinzelliges Ca	1
primär ovariellles Hypernephrom	1
Thekazelltumor	1

Auszüge aus den Krankenblättern der 9 inoperablen Patientinnen,
die außer der Strahlenbehandlung keine zytostatische Zusatzbe-
handlung erhielten

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
bis 54 Jahre	2
55 - 64 Jahre	7
über 64 Jahre	
<u>Verschleppungszeit</u>	
weniger als 3 Monate	6
3 - 6 Monate	1
über 6 Monate	2
<u>Klinisches Stadium</u>	
Stadium I	
Stadium II	
Stadium III	
Stadium IV	9
<u>Allgemeinzustand</u>	
gut	1
ausreichend	8
schlecht	-
cardial gut	7
cardial schlecht	2
<u>Ascites vor der Therapie</u>	1
<u>kein Ascites vor der Therapie</u>	8
<u>Lokalisation des Primärtumors</u>	
rechts	-
links	2
beidseitig	7
<u>Histologischer Typ</u>	
Adeno-Ca	4
solides Ca	4
carcinomat. entartetes Kystom	1

LITERATUR-VERZEICHNIS
=====

- A d e l b e r g e r, L.
Mkurse ärztl. Fortbildung 10 (1960) 378-381
- A l b e r s, H.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 1137
- B i e r l i n g, R.
Therapeut. Berichte 5 (1960) 252
Zschr. für Krebsforschung 66 (1964) 362-373
- B i l l i c h, R., W i l l m e s, H.
Geburtsh. und Frauenheilk. 24 (1964) 497-506
- B o c k, A., S t o l z e n b e r g e r, H.
Geburtsh. und Frauenheilk. 23 (1963) 720
- D o l d, U., M i e l s c h, M., H o l z e r, H.
Zschr. für Krebsforschung 65 (1962) 139-146
- D o m a g k, G.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 16
Therapeut. Berichte 5 (1960) 240-246
Der Krebsarzt 15 (1960) 235
- D r u c k r e y, H.
Deut. med. Wschr. 77 (1952) 1495 u. 1534
Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 82
- E r d e n e n, S., J a e g e r, J.
Ztb. für Gyn. 85 (1963) 785-791
- F o c h e m, F., K o f f l e r, E.
Der Krebsarzt 17 (1962) 490-496
- F r a n z, G., H e y n, G.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 29-36
- F r a n z, G.
Die med. Welt (1964) 1697-1699

G e r h a r t z, H.

Arzneimittelforschung 11 (1961) 191-194

G e r l i c h, N.

Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der
Krebskrankheiten Band 2 Heft 2 (1960)

G e o r g a k o p o u l o s, P.A.

Zschr. für Geburtsh. u. Frauenheilk. 163 (1964) 71-80

G r ü n b e r g, H.

Zschr. für H-N-O-Heilkunde 181 (1963) 32-40

H ö l z e l, F., M a a s s, H., S c h m a c k, W.

Strahlentherapie 119 (1962) 194-208

K a r r e r, K. u.a.

Wiener klin. Wschr. 75 (1963) 353-355

K n a u s, H.

Wiener klin. Wschr. 73 (1961) 561

K r a h e, M.

Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 1139

Deut. Ärzteblatt Nr.36 (1964) 1859-1861

K r a t z s c h, E.

Symposium in Höchenschwand 1960

L a x, H.

Früherkennung u. Behandlung d. weibl. Genital-Carcinoms
Ferd. Enke-Verlag (1957) 68-73

L i m b u r g, H., K r a h e, M.

Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1938-1943

L i n k e, A., F r e u d e n b e r g e r, B.

Symposium aktueller therapeut. Probleme 3.Heft (1960) 38-134

L i n k e, A.

Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 1928-1936

M a u s s, H.-J.

Ztb. für Gyn. 85 (1963) 633-638

M e y t h a l e r, F.

Chemotherapeut. Probleme maligner Tumoren 3.Folge
Ferd. Enke-Verlag (1960)

N o b e l, J.

Zbl. für Gyn. 84 (1962) 1749-1753

O b r e c h t, P.

Chemotherapeut. Probleme maligner Tumoren Nr.2 (1960) 170-171
Med. Klinik 58 (1963) 1961-1964

P ü t t e r, J., B i e r l i n g, R.

Medizin und Chemie 7 (1963) 679-700

S c h m ä h l, D.

Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 607

S o o s t, H.-J.

Geburtsh. und Frauenheilk. 21 (1961) 1-9

S p e c h t e r, H.-J.

Krebsforschung und Krebsbekämpfung Band 4 (1961) Urban u.
Schwarzenberg

Archiv für Gyn. 202 (1965) 420-425

S p i e s s l, B.

Symposium aktueller therapeutischer Probleme Heft 3 (1961)
210-221

W i m h ö f e r, H., W a g n e r, D., S c h u n c k, R.

Ztb. für Gyn. 85 (1963) 10-21

LEBENS LAUF

Ich wurde am 4. November 1940 in Bremen als Tochter des Facharztes für Chirurgie Dr. Heinrich Bleckmann und seiner Ehefrau Margot, geborene Deilke, geboren. In Bremen-Hemelingen besuchte ich zunächst die Volksschule, später das Kippenberg-Gymnasium zu Bremen, dort legte ich 1960 das Abitur ab. Bis zur ärztlichen Vorprüfung studierte ich in Freiburg, anschliessend ein Semester in Hamburg und ein Semester in Wien. Im Juli 1966 legte ich in Freiburg mein Staatsexamen ab.

